Ueber

Carcinom und Sarcom

derselben Mamma.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Moritz Dorsch

aus Würzburg.

WÜRZBURG.

Buchdruckerei der „Neuen Bayerischen Landeszeitung".

1896.

Referent:

Herr Hofrat Professor Dr. von Rindfleisch.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.

Bei der grossen und gründlichen Durchforschung, welche das Gebiet der Mamma-Geschwülste von jeher erfahren hat, ist die Aufstellung einer absolut neuen Form von Mamma-Carcinom natürlich nicht möglich; immerhin gewährt aber die Beobachtung von Zwischenformen zwischen dem einfachen Scirrhus mammae und dem weichen Carcinom ein Interesse, welches sich nicht blos auf die Histologie, sondern auch auf den klinischen Verlauf dieser Zwischenarten erstreckt.

Eine solche Geschwulst ist es, welche ich ausführlich zu beschreiben gedenke.

Der Tumor, den ich im nachfolgenden beschreibe, stammt von einer 43 Jahr alten Frau Amalie R. aus Sachsenhausen. Aus der Krankengeschichte ist folgendes zu entnehmen.

Der Vater der Patientin ist an einer ihr unbekannten Krankheit gestorben; die Mutter soll einem Rückenmarksleiden erlegen sein. Ob Patientin Kinderkrankheiten durchgemacht hat, weiss sie nicht anzugeben. Ein Jahr alt hat Patientin das Laufen gelernt; mit 13 Jahren die ersten Menses; dieselben dauerten vier Tage mit starkem Blutverlust.

Vor mehreren Jahren will Patientin eine Hüftgelenksentzündung gehabt haben, von der jedoch nichts mehr nachweisbar ist.

Im Mai 1895 merkte Pat. an der linken Brust einen kleinen „Knollen“, wogegen sie jedoch nichts that, da keine Schmerzen vorhanden waren. Der „Knollen“ wurde stets grösser; deshalb suchte Patientin im August 1895 die Poliklinik des Herrn Sanitätsrat Dr. Bockenheimer in Frankfurt auf. Dort wurde ihr geraten sich operiren zu lassen. Auf diesen Vorschlag ging die Patientin jedoch nicht ein. Da nun der „Knollen“ stets zunahm, entschloss sich die Patientin zur Operation und liess sich am 20. November in die Klinik aufnehmen.

Status praesens:

Mittelgrosse Frau von gutem Ernährungszustand, Knochenbau und Muskulatur gut entwickelt, Fettpolster mässig. Puls 76; Temperatur 37,4.

Lungen: überall heller, voller Perkussionsschall; vesiculäres Atmen; rechts hinten unten einige spärliche Rasselgeräusche.

Herz: nicht vergrössert; Herztöne rein.

Am Abdomen nichts besonderes; Urin frei von Eiweiss und Zucker.

Die linke Mamma etwas vergrössert, bietet bei der Palpation einen harten, unebenen Tumor dar, der mit der Haut verwachsen ist. Die Brustwarze ist eingezogen.

Die Achseldrüsen sind nicht vergrössert; ebenso sind keine sonstigen Drüseninfiltrationen vorhanden.

Die Diagnose wurde auf Carcinoma mammae gestellt; am 21. November nahm man die Amputatio mammae vor.

Im Bogenschnitt wurde die Brustdrüse von den andern Weichteilen getrennt, bis auf die Fascie lospräpariert und exstirpiert. Es wurde dann eine Drainage eingelegt und die Wunde durch Naht geschlossen. Am vierten Tag wurde die Drainage, am zehnten Tag wurden die Fäden entfernt. Die Wunde heilte sehr schön. Am

12. Dezember 1895 konnte die Patientin geheilt aus der Behandlung entlassen werden.

Die exstirpierte Blutdrüse wurde an das hiesige pathologische Institut geschickt, um einer genauern Untersuchung anheimgestellt zu werden.

Herr Hofrat Dr. von Rindfleisch, mein hochverehrter Lehrer, hatte die grosse Liebenswürdigkeit, mir diesen Tumor zur Untersuchung und Beschreibung zu überlassen.

Makroskopische Beschreibung.

Was den makroskopischen Befund des Tumors anlangt, so kann ich folgendes darüber berichten:

Die den Tumor deckende Haut hat welkes, schlaffes Aussehen und ist völlig intakt. Sie lässt sich fast überall, mit Ausnahme einer in der Nähe der Warze gelegenen Partie, über den Tumor verschieben und abholen. Der Warzenhof ist schwach pigmentiert. Die Papille ist stark eingezogen und fest mit dem Tumor verwachsen. Letzterer ist durch die Haut als eine unebene, in allen ihren Teilen gleichharte Geschwulst durchzufühlen. An manchen Stellen ist zwischen letzterer und der deckenden Haut ein mässiges Fettpolster zu fühlen.

Die Maasse des Tumors sind folgende:

Längsdurchmesser 90 mm;
Breitendurchmesser 70 mm;
Höhe 30 mm.

Auf dem Durchschnitt zeigt die Oberfläche des Tumors ein graubraunes Gewebe, durchzogen von netzartigen Strängen; auch sind viele Gefässe sichtbar; ferner findet man kleine cystenartige Oeffnungen, aus denen sich gallertige Massen von grünlichbrauner Farbe ausdrücken lassen.

Die Neubildung geht ohne ganz scharfe Grenzen in das gesunde Gewebe über; die Ausläufer des Tumors erstrecken sich nach allen Seiten in das reichliche Fettgewebe in verschiedener Ausdehnung.

Mikroskopische Beschreibung.

Von der Geschwulstoberfläche liess sich mässig viel Krebssaft abstreifen; derselbe wurde in Glycerin untersucht, desgleichen wurden Zupfpräparate angefertigt.

Ich erhielt folgendes mikroskopisches Bild:

Neben dem in grosser Menge vorhandenen bindegewebigen Stroma fanden sich Zellen der verschiedensten Art.

Die einen entsprachen runden, die andern polymorphen, wieder andere rein cylinderischen Zellen.

Die Grösse dieser Zellen ist verschieden.

Bei den einen fand sich ein kleiner Kern mit reichlichem Protoplasma, andere waren verfettet, auch Zellen mit grossen Kernen, glänzenden Kernkörperchen und wenig Protoplasma enthaltend konnten erkannt werden.

Plattenepithelien sah ich auch; doch darf man sie nicht als reine Plattenepithelien ansehen. Die Zellen werden jedenfalls dadurch zu dieser Form gekommen sein, dass die cubischen Epithelzellen der Drüsenschläuche durch das wuchernde Bindegewebe comprimiert wurden.

Ausser den Epithelzellen fanden sich noch Spindelzellen.

Die mit Hämatoxylin gefärbten Schnitte aus der Geschwulst ergaben folgenden Befund:

Die Schnitte, welche in der Nähe der grossen Ausführungsgänge angelegt wurden, zeigen neben den Ausführungsgängen selbst, die die charakteristischen eingefalteten Lumina darbieten, nur eine weit fortgeschrittene Infiltration des Bindegewebes mit Krebskörpern, welche

offenbar aus den tiefern Abschnitten der Geschwulst emporgedrungen ist und daher erst nach der Ermittlung der Entstehung des Krebses eine weitere Besprechung finden kann.

Die Entstehung des Krebses lässt sich nun in der That an den tiefer gelegenen Abschnitten der Mamma in einer ganz besonders evidenten Weise verfolgen.

Auch bei diesem Carcinom müssen wir die Epithelauskleidungen der Endtubuli der Drüsen wahrscheinlich als den Ausgangspunkt der gesammten, epithelialen respektive carcinomatösen Wucherung, anschauen.

Als erstes Glied in der Kette der Veränderungen muss man solche runde Hohlräume ansprechen, in denen der Epithelbelag sich in Falten, kleinen Hügeln oder spitzen Papillen erhoben hat und sich anschickt, das Lumen des Hohlraumes zu verschliessen; bisweilen findet man in der Mitte eine geronnene Masse, die sich wie ein Abguss in das Lumen mit allen seinen Unebenheiten präsentiert.

Bei dieser Gelegenheit werden die Endbeeren der Acini gewaltig gedehnt, wenn auch die Grenze nach aussen hin eingehalten wird; indessen bereitet sich nach der einen oder anderen Seite ein Durchbruch vor, in der Weise, dass zapfenförmige Verlängerungen des Epithels mit kolbigen Enden abschliessend in einen benachbarten Hohlraum des Bindegewebes sich hinein erstrecken.

Dass dieser eröffnete Hohlraum mit dem Lymphgefässsystem in naher Beziehung zu setzen ist, ergibt sich aus der besondern Gestaltung desselben; indem wenigstens anfangs eine spaltförmige Lücke mit scharf abgesetzten Grenzkontouren existiert.

Später überwiegt in der Formgebung der Epithelzellenkolben, der durch seine nach aussen convexe Ge-

stalt für die Form des Hohlraumes massgebend wird. Dies ist ein wesentlicher Unterschied von dem Scirrhus mammae, bei welchem sich das Epithel des Krebses genau der Form anpassen muss, welche das stark gewucherte Bindegewebe ihm überlässt.

Solche Stellen finden sich zwar auch in unserer Geschwulst und es muss daher die Verwandtschaft des Carcinoms mit dem Scirrhus betont werden; vor allem aber die scharfe Trennung des Stroma von dem Epithel, vermöge deren sogar ein ziemlich breiter Zwischenraum zwischen dem Epithel und Bindegewebe ringsum klafft.

Auch das ist dieser Geschwulst eigentümlich, dass die gestreckten Epithelkörper der Cylinder in ihrer Mitte gerne ein Lumen auftreten lassen, so dass der Eindruck eines Drüsentubulus an vielen Stellen über alle andern Vergleiche vorherrscht. Man könnte einige Stellen der Geschwulst für Nierenparenchym mit verdicktem interstitiellen Bindegewebe und etwas verdicktem Epithel ansprechen.

Bis dahin wäre zwar einiges Abweichende von dem gewöhnlichen Scirrhus konstatiert; aber noch nichts was der Geschwulst einen eigenen Stempel aufprägte; ein solches aber findet sich nicht selten an den Ausführungsgängen kleineren Kalibers, welche die entartete Gegend durchziehen. Auch hier findet man eigentliche Epithelwucherung, so dass diese Ausführungsgänge stellenweise mit abgestossnen Epithelmassen erfüllt erscheinen; stellenweise sind dieselben an den Epithelien fettig entartet; grosse Fettzellen füllen die Lumina aus; die Epithelien haften im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Acinis ausserordentlich fest an der Unterlage, sodass von einer Trennung des Epithels und Bindegewebes durch optische

Mittel an vielen Stellen geradezu Abstand genommen werden muss.

Dies erklärt sich daraus, dass subepitheliales Bindegewebe seinerseits in den Neubildungsprozess eingetreten ist, der durch Lieferung von jungen in Hämatoxylin sich stark färbenden Zellen eine Unterlage für das Epithel geschaffen hat, die den Epithelzellen überaus ähnlich ist.

Dies Gewebe hat in erster Linie den Charakter von Granulationsgewebe; weiterhin aber wandeln sich die Granulationszellen zum Teil wenigstens in spindelförmige Zellen um und dann ist eine direkte Kombination von subepithelialem Sarkomgewebe und mit Carcinom gegeben.

Vielfach findet man die Spindelzellen zwischen Carcinomzellen eingelagert und dadurch die Grenze zwischen Carcinom und Bindegewebe verwischt.

Danach entsteht also die Frage, ob nicht vielleicht ein Reizzustand des Drüsenepithels durch diese etwa vorgängige Reizung der etwas grössern Ausführungsgänge bedingt sei und an die Wucherung des Epithels der Ausführungsgänge sich erst diejenige der Endtubuli angeschlossen habe.

Diese Annahme würde am besten die Concentration des Carcinoms auf die nächste Umgebung der Brustwarze erklären und damit den klinischen Charakter und das langsame Wachstum der Geschwulst, weil in dieser Gegend das muskelreiche Stroma dem Vordringen des Epithels einen möglichst energischen Widerstand entgegen gesetzt hat.

Betrachten wir noch die Umgebung der Geschwulst, so beginnt dieselbe bereits in die benachbarten Fettpolster einzudringen; dieser Uebergang wird zwar meistens durch eine kleinzellige Infiltration desselben eingeleitet; doch sieht man auch stellenweise ein sprungweises Vor-

rücken des Carcinoms, indem sich Krebskörper von rundlicher oder auch verästelter Form mitten in den Fetträubchen etabliert haben.

Die Frage, ob hierbei das Carcinom längs der Lymphbahnen vorrückt oder ob die Blutgefässe die Krebswucherung leiten, wird schwer zu entscheiden sein.

Man sieht gewöhnlich die erste Ansiedlung von Krebszellen an den dreieckigen Zwickeln zwischen drei aneinander stossenden Fettzellen; dann wächst die Wucherung mit concav nach aussen gerichteten Umrandungen, so dass auch hier die Wahrscheinlichkeit für Lymphtransport vorliegt. —

Nachdem ich nun eine Beschreibung des von mir untersuchten Tumors gegeben habe, so soll im folgenden die einschlägige Literatur besprochen werden.

I. Die Arten des Carcinoms.

Die unter den Begriff des Carcinoms fallenden Neubildungen zeigen in ihrem anatomischen Verhalten, in Form, Aussehen, Consistenz, Umfang und speziell in ihrem anatomischen Bau nicht geringe Mannigfaltigkeit und es ist deshalb auch von Alters her eine Reihe von Unterarten des Krebses unterschieden worden. Die grosse Mannigfaltigkeit der krebsigen Neubildung hatte zur Folge, dass für die verschiedenen Zwischen- und Unterarten des Carcinoms auch verschiedene Benennungen angewandt wurden. Die früheren Unterscheidungen bestimmter Krebsgattungen bezogen sich zum grössten Teil auf Consistenzverhältnisse, für welche einerseits der Reichtum an zelligen Gebilden, andrerseits die

Entwicklung des Stromas und der Eintritt gewisser Metamorphosen bestimmend ist.

Eine einfache und klare Einteilung des Carcinoms gab Billroth. Er teilte diese Geschwulst ein in:

Die teils weichern, teils härteren Carcinomknoten; histologisch treten dieselben meist als acinöses Carcinom auf. Weiter unterscheidet Billroth:

Die carcinomatöse Infiltration histologisch meist als tubulöses Carcinom auftretend. Carcinoma simplex. Scirrhus nennt Billroth den atrophierenden, vernarbenden Brustkrebs.

Als vierte Krebsart führt er den Gallertkrebs auf.

Billroth machte den Versuch, die klinische Verlaufsweise seinen aufgestellten anatomischen Arten zu accomodieren.

Das acinöse, grosszellige Drüsencarcinom, auch als Carcinoma medullare und weicher Brustkrebs bezeichnet, ist nach seiner und vieler andern Autoren Ansicht diejenige Krebsart, welche am schnellsten verläuft und die bösartigste Neubildung darstellt. Vorwiegend kommt sie bei Frauen im Alter von 35—40 Jahren vor. Der von mir beschriebene Tumor stammt, wie aus der Krankengeschichte ersichtlich ist, von einer 43jährigen Patientin; demzufolge hätte die Frau, wenn man sich streng an die Jahre halten wollte, welche prädisponierend für den weichen Krebs sein sollen, schon die Zeit hinter sich, in der sich diese Geschwulstart zu entwickeln pflegt. Forscht man in der Litteratur nach, so findet man doch, wenn auch nur selten, Fälle von acinösem Carcinom angeführt, die ältere Frauen betreffen. Billroth selbst beschreibt einen solchen Fall bei einer 55jährigen Frau.

„Die medullaren Geschwülste, sagt letztgenannter Autor in seinen Untersuchungen über den feinern Bau

und die Entwicklung der Brustdrüsengeschwülste (Virch. Archiv XVIII) treten entweder als medullare Sarkome bei jugendlichen Individuen auf oder als medullare Carcinome, d. h. Geschwülste von hirnmarkähnlicher Farbe und Consistenz mit deutlich alveolarer Carcinomstruktur; diese letzteren Geschwülste entwickeln sich primär selten als solche, sondern gehen meist aus teilweiser Erweichung der Carcinome hervor."

Bei der makroskopischen Untersuchung meines Tumors ergab sich, dass er von harter Consistenz war; ein Ergebnis, das dem Medullarkrebs als weiche Krebsform widerspricht. Im vorliegenden Fall wird es sich also wohl nicht um ein rein acinöses Carcinom handeln; doch darf die Möglichkeit einer etwaigen Combination dieser Krebsart mit einer andern nicht zurückgewiesen werden.

„Rindfleisch schildert den Medullarkrebs als eine bösartige Neubildung, die von den Epithelien aus entsteht."

Durch das mächtige Vordringen der Epithelmassen wird das Bindegewebe zurückgedrängt. Die Scheidewände der benachbarten Alveolen werden durchbrochen und das sehr dichte Septensystem des Acinus präsentiert sich nur noch als ein zart weitmaschiges Netz.

Anders verhält es sich dagegen bei den im folgenden zu beschreibenden Krebsarten, nämlich beim Carcinoma simplex und beim Scirrhus.

Ersteres stellt diejenige Form des Mammakrebses dar, welche zwischen Medullarkrebs und Scirrhus die Mitte hält.

Das Carcinoma simplex, welches von Billroth als grosszellig tubuläres bezeichnet wird, ist von härterer Beschaffenheit als das Medullarcarcinom. Es unterscheidet

sich auch von dem letzteren dadurch, dass der Charakter der Infiltration und partiellen Schrumpfung mehr hervortritt, als die Bildung von Knoten. Die grössere Härte der Geschwulst hat ihren Grund in der reichlicheren Entwicklung von Bindegewebe. Die Scheidung von Epithelium und Bindegewebe ist auch hier eine scharfe, jedoch ist die Grenze keine so durchscheinende wie beim weichen Carcinom.

Die Krebszellennester sind gegenüber dem Medullarkrebs durchschnittlich kleiner, teils unregelmässig gestaltet, teils rundlich, teils mehr spindelig, teils langgestreckt, teils röhrenförmig. Billroth hat in Rücksicht auf letzteres die Geschwulst als tubuläres Carcinom bezeichnet.

Dieser Bau hängt damit zusammen, dass die Geschwulst ein exquisit infiltratives Wachstum besitzt und sehr bald von dem Orte ihrer Entstehung aus in die angrenzenden Drüsenläppchen der Mamma, in die Fettläppchen, in die Haut, oft auch in die Brustwarze und in die Fascie des Brustmuskels hineinwächst.

Wo die epitheliale Wucherung sich ausbreitet, pflegt das Bindegewebe zu Zeiten Sitz einer zelligen Infiltration zu sein; häufig geht letztere auch dem Auftreten der Krebszellennester voraus. Späterhin nimmt die Masse des Bindegewebes zu und erhält zugleich eine narbige Beschaffenheit.

Regressive Veränderungen fehlen auch bei diesem Carcinom niemals und bestehen hauptsächlich in einem fettigen Zerfall der Krebszellen, worauf dieselben zum Teil resorbiert werden. Auf diese Art können stellenweise die Krebszellennester ganz verloren gehen.

Nach Ziegler gibt es eine Grenze zwischen Scirrhus und Carcinoma simplex nicht; vielmehr kann innerhalb

ein und desselben Tumors ein Teil mehr das Aussehen des Carcinoma simplex; ein andrer Teil mehr das des Scirrhus bieten, d. h. es können in einem Teil der Geschwulst die Krebszellennester ziemlich reichlich und gross sein, das Stroma spärlich; in andern Teilen dagegen klein und das Stroma stark entwickelt sein.

Die Umwandlung des Carcinoma simplex in den Scirrhus geht nach Birch-Hirschfeld in folgender Weise vor sich:

„Die interstitielle kleinzellige Wucherung wandelt sich in ein derbes, sich bedeutend retrahierendes Narbengewebe um, dabei wird die Entwicklung der Krebskörper gehemmt, sie zerfallen zu körnigem Detritus.

Durch den Zug des schrumpfenden Bindegewebes wird die Haut über der Geschwulst eingezogen, namentlich bildet sich oft eine nabelartige Einziehung der Warze. Diese Veränderung darf man jedoch keineswegs für ein sicheres Kriterium des krebsigen Charakters einer Neubildung ansehen, da sie auch bei der diffusen Bindegewebsinduration, bei der Lipomatose der Mamma und andern Neubildungsprozessen gefunden wird.“ Der vernarbende Brustdrüsenkrebs ist durch sein langsames Wachstum ausgezeichnet und charakterisiert sich klinisch dadurch auch den andern Formen der Brustkrebse gegenüber, dass er fast ausschliesslich in den klimakterischen Jahren des Weibes auftritt.

Das Wachstum des Scirrhus ist ein sehr langsames, auf 25 Jahre bisweilen sich erstreckendes; das des Carcinoma simplex ist ein sehr verschiedenes, meist nicht so schnell wie das Carcinoma medullare, das äusserst rapide, meist in sechs Monaten zum Tode führt. Das Carcinoma simplex wächst anfangs langsam; später breitet es sich schneller aus; 3—6—8 Jahre.

Die Brustwarze ist beim grosszellig tubulären (Carcinoma simplex) sowohl, wie beim kleinzellig tubulären (Scirrhus) Carcinom bei grösserer Ausdehnung des Krebses eingezogen.

Was die Metastasen der bisher besprochenen an der Mamma vorkommenden Krebse anlangt, so erfolgen dieselben in den Lymphdrüsen bei Medullarcarcinom sehr schnell, oft schon in einem Monat; bei Carcinoma simplex erfolgt die Schwellung der Achseldrüsen nach 6 bis 8 Monaten; bei Scirrhus oft erst sehr spät. —"

II. Entstehung des Carcinoms.

Die Frage, ob das Carcinom nur aus Epithelien oder auch aus anderen Gewebs- und Zellelementen entstehen kann, ist schon seit vielen Jahren Gegenstand häufiger Abhandlungen und Forschungen geworden. Auch bis auf den heutigen Tag beschäftigt der Forscher auf pathologischem Gebiete sich eingehend mit der Histogenese des Carcinoms.

Mit Johannes Müllers Werk, welches im Jahre 1838 erschien, beginnt erst ein wirklich wissenschaftliches Studium der Pseudoplasmen. Den Begriff „Carcinom" definirte Müller folgendermassen:

> „Carcinom ist kein heterologes, also fremdartiges Gewebe; die feinsten Teile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebsteilen gutartiger Geschwülste und der primitiven Gewebe des Embryo."

Er behauptet also: Die Auffassung der Heterologie gewisser Geschwülste in dem Sinne, als seien dieselben aus dem Organismus absolut fremdartigen, gleichsam parasitären Elementen gebildet, entbehrt der Berechtigung. Diesen Nachweis stützte Joh. Müller auf die That-

sache, dass selbst die bösartigsten Geschwülste aus Zellen gebildet werden, deren Typus die vollkommenste Analogie mit den dem normalen Organismus angehörigen zelligen Elementen darbietet.

Auf Grund seiner Behauptungen verwarf er auch die Trennung der Geschwülste in gut- und bösartige.

Nicht lange Zeit währte es, so traten Henle, Julius Vogel und speziell Hannover gegen die Müller'sche Lehre auf. Als Erreger des Carcinoms stellte Hannover die spezifische Krebszelle auf, welche er von präexistierenden Epithelien ableitete.

Rokitansky war der Meinung, dass die epithelialen Geschwülste aus Zellen bestünden, die unabhängig von den physiologischen Epithelien aus einem spezifischen Blastem beständen.

Remak trat dieser Ansicht entgegen, indem er erklärte, dass es unmöglich sei, dass epitheliale Zellen anders als aus präexistierenden Epithelien entstehen könnten. Den Behauptungen verschiedner Autoren:

„Ohne präexistierende Epithelien können keine neuen Epithelmassen gebildet werden", trat vor allen Virchow gegenüber mit seinen epochemachenden Arbeiten „über den Ursprung der Elemente pathologischer Neubildung aus der Zellen des Bindegewebes."

Seiner Anschauung nach würden also sowohl Krebsstroma als auch Krebszellen aus derselben Matrix, dem Bindegewebe, entstehen.

Gegen Virchow's Ansicht vom Ursprung der Krebszellen aus dem Bindegewebe erhob sich Waldeyer.

Er behauptet, dass die Krebszellen epithelialen Ursprungs sind; diese Anschauung vertrat auch Remak.

Das Resultat der Forschungen Waldeyers über die Entstehung lässt sich kurz in folgendem Satze ausdrücken:

„Das Carcinom ist eine atypische epitheliale Neubildung."

„Wenn man das Carcinom als eine Geschwulst definirt, die durch atypische Wucherung epithelialer Elemente ausgezeichnet ist, so darf man auch nicht unterlassen, ausdrücklich hervorzuheben, dass diese epitheliale Wucherung nicht nur als etwas Untergeordnetes an der Gewebsneubildung sich beteiligt, sondern im Gegenteil einen wesentlichen Bestandteil der Geschwulst ausmacht und von vornherein als das den Charakter der Neubildung bestimmende auftritt." (Ziegler.)

Man darf sagen, dass die Theorie Waldeyers von der grossen Mehrzahl der Pathologen anerkannt wird; jedoch steht auch noch eine Anzahl von Forschern mit Virchow auf dem Boden der Theorie von der heterologen Entwicklung aus dem Bindegewebe. Bald wird das fixe Bindegewebskörperchen, bald die emigrierte weisse Blutzelle, von andern besonders die Zellen der Gefässwand als Ausgangspunkt der Entwicklung hingestellt; von mehreren Forschern wird ein vermittelnder Standpunkt behauptet.

In neuester Zeit hat Professor Dr. Ribbert in Aufsehen erregenden Arbeiten darzuthun versucht, dass das Carcinom nicht durch primäre Epithelwucherung, sondern durch primäre Bindegewebswucherung entstände:

Seine Ansicht ist folgende:

„Die Entwicklung eines Carcinoms der äussern Haut wird eingeleitet durch lebhafte Proliferationsprocesse im Bindegewebe, welche zur Bildung einer subepithelialen mehr oder weniger dichten Schicht „zelliger Infiltration" führen. Gleichzeitig erfolgt eine Verdickung des darüber gelegenen Epithels, welches aber zunächst noch keine Wachstumserscheinungen zeigt, die zu einem Ueber-

schreiten seiner untern Grenze führten. Die Verlängerung der Epithelzapfen beruht auf der infolge der bindegewebigen Wucherungsprozesse eintretenden Erhöhung der Papillen. Die Metastasierung des Epithels in das Bindegewebe kommt nicht durch sein Vordringen in die Tiefe zustande, sondern dadurch, dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwandern und hineinwuchern und die Zellen derselben auseinanderdrängen und isolieren. Von den so zwischen die Bestandteile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Epithelzellen geht die eigentliche Krebsentwicklung aus, indem sie Alveolen bilden und strangförmig tiefer in das Gewebe hineinwachsen. Dabei ordnen sie sich entweder völlig geschlossen an oder so, dass sie einzeln neben und hintereinander in die Spalten der Bindesubstanz vordringen und die Bestandteile derselben, Fasern und Zellen, zwischen sich einschliessen. Vermehren sie sich dann in solchen Abschnitten weiter, so können sie abgegrenzte Alveolen bilden, in denen aber zwischen den Epithelzellen noch die eingeschlossenen Teile des Bindegewebes wahrnehmbar bleiben."

Notthafft, dem der Zufall drei beginnende Carcinome in die Hände spielte, berichtet über die Befunde dieser von ihm untersuchten Fälle im Archiv für klinische Medicin 1895; 54. Band. In dieser Arbeit, auf Grund seiner Untersuchungen der drei beginnenden Carcinome, sucht er die Ansicht Ribberts über die Entstehung des Carcinoms aus dem Bindegewebe zu widerlegen.

Aus den theoretischen Betrachtungen, die Notthafft seinen drei beschriebenen Fällen anschliesst, entnehme ich folgendes:

Notthafft stellt auf Grund der Befunde Ribberts folgendes Gesetz auf:

„Bei Carcinomen findet sich in sehr frühen Stadien ihrer Entwicklung eine heftige kleinzellige Infiltration und weiterhin Bindegewebswucherung in dem subepithelialen Gewebe, welche zu einer besondern Granulationsgewebeschicht zwischen Epithelwucherung und Corium führen und an Mächtigkeit die epitheliale Wucherung übertreffen kann. Dabei findet ein so inniges Durcheinanderwachsen von Epithel und Bindegewebe statt, dass Epithelzelle von Epithelzelle, Bindegewebszelle von Bindegewebszelle durch das Element des anderen Keimblattabkömmlings abgetrennt und Verzerrungen der Zellform auftreten können."

„Ich glaube nicht, fährt Notthafft fort, dass die Ribbert'schen Beobachtungen genügen, um ihn mehr folgern zu lassen, als was ich gerade als zulässige Folgerung im obigen bezeichnet habe, und dass er keine Berechtigung hat, seinen Befunden die Deutung zu geben, als entstände der Krebs durch primäre Bindegewebswucherung."

„Die kleinzellige Infiltration in der Nachbarschaft von Carcinomen bezeichnet Notthafft als den lokalen Ausdruck der Giftwirkung, eine Erscheinung, die sich mit mechanischen Gründen allein nicht erklären lässt; denn bei gutartigen Neubildungen sehr beträchtlichen Umfanges kann dieselbe fehlen; während sie auch bei kleinen Krebsen immer gefunden werden kann. Kleinzellige Infiltration und eventuell daran sich anschliessende Granulationsbildung sieht man im Körper zunächst überall sich einstellen, wo ein fremdes Gebilde sich in demselben aufhält."

„Vom Bindegewebe innerhalb Krebszellenlager bemerkt Notthafft, dass es eigentlich keine so ganz seltne Beobachtung ist und dass sich das Vorkommen desselben

auf zweifache Weise erklären lässt: einmal können es wirklich in die Epithelzapfen hineingewucherte, vielleicht noch aus einer früheren Periode der Proliferationsprocesse stammende Bindegewebsabkömmlinge sein, oder aber es entstand eine derartig anscheinend einheitliche Krebsalveole aus mit einander vereinigten, ursprünglich getrennt gewesenen Strängen; dann wird man das ehemalige „Krebsstroma“ natürlich im Innern eines derartigen Epithelzellenconglomerats noch finden können.“

„Es gibt Krebse, sagt Notthafft, bei welchen eine hervorragende Bindegewebsneubildung so zum Wesen des Processes gehört, dass sie demselben wohl ihr Gepräge verleiht, ohne deshalb als Aetiologie angesehen werden zu müssen; ja bei vielen Carcinomen kann das Bindegewebe sich derartig aktiv an den Wucherungen beteiligen, dass ein förmliches embryonales Gewebe entstehen kann, so dass man von Mischgeschwülsten aus Sarkom und Carcinom schon gesprochen hat.“

„So gross ist eben der Reiz, welchen der Krebs auf das Bindegewebe ausübt, so mächtig die Abwehrbestrebungen des Organismus, dass sogar die Bindegewebszellen, um gleichen Schritt mit den jugendlichen Epithelzellen halten zu können, ebenfalls in einen jugendlichen Zustand zurückkehren und typisches, sarkomatöses, nicht fertiges Gewebe entsteht.“

Zum Schlusse seiner Betrachtungen „über die Entstehung der Carcinome“ sagt Notthafft:

„Ich glaube den unumstösslichen Beweis geliefert zu haben, dass Carcinome sich auch entwickeln können, bei welchen die Bindegewebsveränderungen nicht das Primäre sind; ja ich möchte es sogar als höchst unwahrscheinlich bezeichnen, dass in einem grösseren Pro-

centsatz der Fälle die Entwicklung im Sinne Ribberts stattfindet."

Fragen wir uns nun in dem vorliegenden Fall: Hat sich das Carcinom primär durch Epithel- oder primär durch Bindegewebswucherung entwickelt; so wird es schwer sein, mit Sicherheit zu entscheiden, was von beiden das primäre war.

Wäre das Carcinom in seinen ersten Anfangsstadien zur Beobachtung gekommen, so wäre man vielleicht imstande gewesen einen sicheren Entscheid zu treffen; soviel steht aber fest, dass der vorliegende Tumor sowohl carcinomatöser als auch sarkomatöser Natur ist; dass wir in diesem Fall sowohl epitheliale als auch bindegewebige Wucherung nebeneinander vereinigt haben.

Nimmt man an, dass die bindegewebige Wucherung das primäre ist, dass durch sie erst die epitheliale Wucherung angeregt wurde, so könnte man die Entstehung des Krebses so erklären, dass ursprünglich im subepithelialen Bindegewebe die bindegewebige Wucherung begonnen hat, dass dieselbe durch die Reizung, die sie auf die Ausführungsgänge ausübte, das Epithel derselben in einen Reizzustand versetzte und so die Wucherung desselben anregte; ferner dass sich erst an die Wucherung des Epithels der Ausführungsgänge sich diejenige der Endtubuli anschloss.

Diese Art der Entstehung des Krebses würde der Lehre Ribberts entsprechen.

Im mikroskopischen Befund habe ich über die Neubildung, die sich im subepithelialen Bindegewebe vorfindet, vermerkt, dass dies Gewebe in erster Linie den Charakter von Granulationsgewebe hat, weiterhin, dass sich die Granulationszellen zum Teil in spindelzellenförmige Zellen umwandeln und dass somit eine direkte

Combination von subepithelialem Sarkomgewebe mit Carcinom gegeben ist.

Dieses sarkomatöse Gewebe wird sich wohl erst secundär entwickelt haben; was man vielleicht mit Bestimmtheit daraus schliessen kann, weil die epitheliale Wucherung das vorwiegende ist. Die Wucherung im Bindegewebe wird also hervorgerufen worden sein infolge der Reizung von Seiten der epithelialen Neubildung und nicht im umgekehrten Sinne. Ich glaube gewissermassen sagen zu dürfen: Das Bindegewebe hat auf den pathologischen Reiz reagirt.

Rindfleisch hat als Prototyp des Sarkoms die entzündliche Neubildung in ihren verschiedenen Phasen hingestellt.

„Seiner Ansicht nach sind die Sarkome insoferne die interessantesten von allen Bindegewebsgeschwülsten, als sie in geschwulstmässiger Ablagerung eine Gruppe von Geweben wiederholen, welche das Durchgangsgewebe bei der entzündlichen Neubildung darstellt. Hier findet man das rundzellige Bildungsgewebe der Granulationen nebst seiner lymphadenoiden Varietät (Caro luxurians) und das Spindelzellengewebe. In der Regel, sagt Rindfleisch weiter, treffen wir mehrere von diesen jungen Geweben nebeneinander an, so jedoch, dass eines von ihnen die Hauptmasse der Geschwulst bildet, während die andern in geringen Mengen vorhanden sind. Die Benennung richtet sich nach dem Hauptgewebe.“ Man unterscheidet daher zwei Hauptkategorien von Sarkomen, nämlich Rundzellensarkome und Spindelzellensarkome.

Die sarkomatöse Neubildung, die sich im obigbeschriebnen Tumor im subepithelialen Bindegewebe entwickelt hat, ist in die Klasse der Spindelzellensarkome zu rechnen.

„Was das Vorkommen des Sarkoms in der weiblichen Brustdrüse als selbständige Geschwulst anlangt, so kommt es sowohl in diffuser Verbreitung als in Form umschriebener Knoten vor, und zwar entspricht es in seiner Struktur am häufigsten dem Rundzellensarkom, seltner findet sich ein reines Spindelzellensarkom. Combination von Rund- und Spindelzellengewebe mit festeren fibro-sarkomatösen Wucherungen, sowie mit myxomatöser Neubildung wurde beobachtet. Während ein Teil der diffusen Sarkome der Mamma offenbar von vornherein aus einer gleichzeitigen Wucherung des gesamten Bindegewebes der Brustdrüse hervorgeht, ist ein anderer Teil zunächst umschrieben; und zwar ist der häufigste Ausgangsort der Neubildung die Umgebung der Milchkanäle in der Nähe der Brustwarze oder das Bindegewebe einzelner Drüsenläppchen."

„Erst mit der weitern Entwicklung wird die Geschwulst, indem sie die gesamte Drüse und ihre Umgebung ergreift, eine diffuse."

„Häufig jedoch bleibt die Neubildung lange Zeit oder selbst immer auf einzelne Drüsenpartien beschränkt; es finden sich ein oder mehrere Sarkomknoten, welche selbst gegen die übrige Drüse abgekapselt sein können."

Wie Birch-Hischfeld bemerkt, combiniert sich zuweilen die Sarkombildung mit Drüsenepithelwucherung.

„Das locale Fortschreiten des Krebses, über das ich noch kurz einiges beifügen will, wird nach Ansichten verschiedner Autoren durch die ungleiche Proliferationsenergie, ferner durch die Beschaffenheit der Widerstände in der Umgebung der Neubildung abhängig gemacht. Unzweifelhaft sind dies die physiologisch präformirten Spalten des Bindegewebes. Je reichlicher Lücken und dünnwandige Kanäle vorhanden sind, desto leichter kann

die Neubildung eindringen und das betreffende Gewebe substituiren; es ist daher wohl verständlich, sagt Birch-Hirschfeld, dass im Allgemeinen im Parenchym weicher drüsiger Organe die Neubildung rasch sich ausbreitet, während im Gegenteil dichtere, festere Gewebe wie beispielsweise das Corium oder die organische Musculatur eine grössere Resistenz gegen das Eindringen und den Durchbruch der Neubildung haben."

Von den soeben erörterten Verhältnissen hängt aber nicht allein der locale Charakter des Krebses zum grösstenteil ab, sondern auch die Weiterverbreitung im Organismus, die mehr oder weniger frühzeitige Entwicklung secundärer Geschwulstheerde. Am häufigsten gelangen die wuchernden Krebszellen in die Gewebsspalten und in die Lymphgefässe.

„Die Wurzeln des Lymphgefässnetzes der Mamma bestehen teils aus periacinösen Räumen, die kugelschalenartig die Alveoli umkapseln (Sorgius); die Innenfläche dieser Räume trägt wahrscheinlich eine endotheliale Auskleidung; zweitens besteht, wie Birch-Hirschfeld angibt, ein stark entwickeltes Saftkanalsystem im interacinösen Bindegewebe. In die bezeichneten Räume dringen die wuchernden Carcinomzellen nach Durchbruch der Wand der Drüsenacini ein; zu einer krebsigen Thrombose in den grösseren inter- und perilobulären Lymphgefässen soll es jedoch selten kommen. Dagegen ist man der Ansicht, dass unzweifelhaft frühzeitig durch den Lymphstrom Geschwulstkeime weitergeführt werden."

Gegenüber den Sarkomen liegt hierin ein beachtenswerter Unterschied. Diese lassen weit häufiger durch Eindringen in Blutgefässe und durch embolische Verbreitung von Geschwulstelementen metastatische Knoten entstehen.

Embolische Carcinome sollen dadurch entstehen, dass ein direkter Durchbruch von Carcinommassen in die Blutbahn stattfindet. Am häufigsten entwickeln sich Krebsknoten embolischen Ursprungs in der Leber, wenn im Wurzelgebiet der Pfortader primäre Carcinome sitzen; auch die Lungen und Nieren sind nicht selten der Sitz solcher secundärer Carcinome.

Verhältnissmässig selten sollen die Fälle einer über zahlreiche Organe verbreiteten Entwicklung grösserer und kleinerer Krebsknoten infolge von embolischer Verschleppung von in die Blutbahn eingebrochenen Carcinommassen sein; solche Generalisierung der Geschwulstentwicklung wird viel häufiger bei sarkomatösen Geschwülsten beobachtet. —

Fassen wir nun zum Schluss in Kürze die Resultate zusammen, welche sich aus dem makroskopischen und mikroskopischen Befund sowohl, als auch aus den Betrachtungen in der Litteratur über das Carcinom und Sarkom der weiblichen Brustdrüse ergeben, so haben wir folgende:

1. Der Tumor stellt eine Mischgeschwulst der Mamma dar, bestehend aus einem Carcinom und einem Sarkom. Das Carcinom stellt an sich betrachtet kein rein acinöses, tubuläres oder scirrhöses dar, sondern zeigt mehr eine Mischung der acinösen und scirrhösen Form des Krebses. Das Sarkom gehört in die Gruppe der Spindelzellensarkome.

2. Die carcinomatöse Wucherung überwiegt bedeutend über die sarkomatöse; ich möchte daher die carcinomatöse Wucherung als das primäre erklären, der sich erst infolge des von Seiten des Carcinoms ausgeübten pathologischen Reizes des subepithelialen Bindegewebes die sarkomatöse Wucherung anschloss.

3. Die Frage, ob das Carcinom sich im Sinne Ribberts durch primäre Bindegewebswucherung entwickelt hat, kann keine Beantwortung finden, weil das Carcinom bereits ziemlich weit fortgeschritten ist.

Da aber bis jetzt noch immer von der Mehrzahl der Autoren die Entstehung des Krebses durch primäre Epithelwucherung erklärt wird, so möchte ich auch im obigen Fall die Epithelwucherung bei der Entstehung des Krebses als das primäre ansehen.

Diese Epithelwucherung beginnt beim Mammacarcinom entweder in den Epithelauskleidungen der Endtubuli oder in denjenigen der Ausführungsgänge.

Nachdem ich nun im vorliegenden Fall die carcinomatöse Wucherung als das primäre annehme, so möchte ich auch den Beginn des Krebses in den Endtubulis suchen.

Würde man die sarkomatöse Wucherung als das primäre annehmen, so wäre man vielleicht berechtigt, folgende Behauptung aufzustellen: „Infolge der sarkomatösen Wucherung im subepithelialen Bindegewebe wurde das Drüsenepithel der Ausführungsgänge in einen Reizzustand versetzt, der eine Wucherung dieses Epithels zur Folge hatte, der sich secundär diejenige des Epithels der Endtubuli anschloss.

4. Betreff des Fortschreitens des Carcinoms schliesse ich mich der Ansicht jener an, die lehren, dass das Fortschreiten des Krebses auf dem Wege der Lymphbahn stattfindet.

Zum Schlusse sei es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Hofrat Professor Dr. v. Rindfleisch

für die gütige Ueberlassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Auch

Herrn Sanitätsrat Dr. Bockenheimer

in Frankfurt a. M. fühle ich mich für die Ueberlassung der Krankengeschichte zu Dank verpflichtet, desgleichen

Herrn Dr. Borst, I. Assistenten am pathol. Institut

für freundlich gewährte Unterstützung bei Fertigung der Präparate.

Litteratur.

Waldeyer: Die Entwicklung der Carcinome. (*Virch.* Archiv Bd. 41.)

Ziegler: Pathologische Anatomie.

Rindfleisch: Lehrbuch der patholog. Gewebelehre.

Billroth: Die Krankheiten der Brustdrüse.

„ Untersuchungen über den feineren Bau und die Entwicklung der Brustdrüsengeschwülste. (*Virch.* Arch. Bd. 18.)

Birch-Hirschfeld: Pathologische Anatomie.

Langhans: Zur patholog. Histologie der weiblichen Brustdrüse. (*Virch.* Arch. Bd. 58.)

Notthafft: Ueber die Entstehung des Carcinoms (Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1895.)

Oppermann: Ueber Carcinoma mammae. (Inaug.-Diss.)

Graf: Differenzialdiagnose des Brustdrüsenkrebses. (Inaug.-Diss.)

Wolffberg: Ueber die Entwicklung des vernarbenden Brustdrüsenkrebses. (*Virch.* Arch. Bd. 61.)